

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.188.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № _____
Решение диссертационного совета
от «02» июня 2025 № 5

О присуждении Кайдан Марии Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)» в виде рукописи по специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки) принята к защите 24 марта 2025 года, протокол № 4 диссертационным советом 24.1.188.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34) приказом ВАК Минобрнауки РФ № 1536/нк от 21.11.2022.

Соискатель Кайдан Мария Андреевна, 1994 года рождения, в 2017 году окончила Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) по специальности «Лечебное дело». С 2017 по 2019 гг. проходила обучение в клинической ординатуре Сеченовского университета на базе ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» и ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ». С 2019 по 2023 гг проходила обучение в заочной аспирантуре Учебного центра при ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ». С 2019 года и до настоящего времени работает младшим научным

сотрудником в Научно-клиническом исследовательском центре нейropsychиатрии при ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ».

Диссертация выполнена в лаборатории фундаментальных методов исследования Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии при ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ».

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Костюк Георгий Петрович, Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии при ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ», руководитель.

Официальные оппоненты:

Петрова Наталия Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет» (СПбГУ), кафедра психиатрии и наркологии, заведующий;

Цукарзи Эдуард Эдуардович - кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», отделение интенсивной терапии и нелекарственных методов лечения, руководитель

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России в своем положительном отзыве, подписанном Ивановым Михаилом Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, главным научным сотрудником, руководителем отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, указала, что «в диссертационном исследовании М.А. Кайдан разработана оригинальная классификация, основанная на преобладании нарушений в конкретных сферах психической деятельности (параноидный с преобладанием бредовых расстройств, кататонический с доминированием онейроидного помрачения сознания, гебефренический с выраженным

агрессивным поведением), что отличается от традиционного подхода, фокусирующегося исключительно на терапевтической резистентности. Впервые доказана значимая ассоциация резистентности с полиморфизмом rs6265 гена BDNF, что открывает новые возможности прогнозирования. Также, обоснована эффективность ТМС при кататонии, что может стать основой для разработки персонализированных протоколов лечения. Автором решена задача изучения психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, с разработкой методов диагностики и терапии. Предложенная дифференциация углубляет представления о гетерогенности заболевания и формирует новую парадигму классификации резистентных форм.

Благодаря выявленным клиническим разновидностям резистентной к антипсихотикам шизофрении совершенствуются диагностика и методы терапии, также открываются новые возможности исследования резистентности. Показанная эффективность применения ТМС в качестве аугментации антипсихотической терапии при кататонии открывает новые возможности нелекарственных методов в рамках практической медицины и для будущих исследований. Методологические принципы, лежащие в основе проведенного исследования, могут использоваться в научной и практической деятельности психиатров. Полученные результаты исследования могут быть использованы для обучения клинических ординаторов и медицинских психологов на кафедрах психиатрии медицинских ВУЗов и соответствующих НИИ, а также в рамках последипломного образования и целях повышения квалификации врачей-психиатров и врачей общей практики.

Протоколы ТМС, апробированные в исследовании, внедрены в практику ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ № 5 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ № 13 ДЗМ», а также филиалах ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «ПНД № 8» и «ПНД № 9», повышая эффективность лечения резистентных пациентов.

Таким образом, диссертация Кайдан Марии Андреевны на тему «Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17. — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки), является самостоятельно выполненной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по изучению психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, с разработкой методов диагностики и терапии. Данное исследование имеет важное научное и практическое значение для клинической психиатрии.

Диссертация Кайдан М.А. «Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)» соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции постановления Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 года №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, имеются необходимые ссылки на источники заимствования материалов и отдельных результатов, а ее автор, Кайдан Мария Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)».

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы общим объемом 1,36 печатных листов (авторский вклад — 0,8 печатных листов). Основные работы посвящены клиническим, психопатологическим и молекулярно-генетическим аспектам шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Кайдан, М.А. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении / В.Л.Ушаков, И.К. Малашенкова, Г.П. Костюк, Н.В.Захарова, С.А. Крынский, С.И.Карташов, Д.П.Огурцов, М.А.Кайдан, Л.В.Бравве, Н.А.Хайлов, Е.И.Чекулаева, Н.А.Дидковский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120, № 11. — С. 70-78.
2. Кайдан, М. А. Опыт фармакогенетического тестирования при лечении антипсихотиками / М. А. Кайдан, Н. В. Захарова // Психиатрия. — 2022. — Т. 20, № 2–3. — С. 68–69.
3. Кайдан, М. А. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции /М. А. Кайдан, Н. В. Захарова, Я. А. Зоркина, Г. П. Костюк //Психиатрия. — 2023. — Т. 21, № 7. — С. 14–23. DOI: 10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23.

На диссертацию и автореферат поступило 4 положительных отзыва без принципиальных замечаний:

- от заведующего клиникой психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, доктора медицинских наук, профессора **Курасова Евгения Сергеевича**;
- от заведующего кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России доктора медицинских наук, доцента **Шмиловича Андрея Аркадьевича**;
- от руководителя отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава РФ, доктора медицинских наук, профессора **Аведисовой Аллы Сергеевны**;

- от старшего научного сотрудника Научно-исследовательского института Молекулярной и Персонализированной медицины и доцента кафедры психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **Сосина Дмитрия Николаевича**.

В отзывах подчеркивается актуальность темы диссертационного исследования, его научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Отмечается, что данные, выявленные в ходе исследования, включая особенности клинической картины и динамики резистентной шизофрении, психопатологическую структуру заболевания, а также эффективность применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), имеют важное значение для прогнозирования течения болезни и оптимизации диагностических и терапевтических подходов при оказании помощи пациентам. Подчеркивается, что результаты клинико-психопатологического, генетического и психометрического методов исследования вносят существенный вклад в изучение дифференциальной диагностики резистентной шизофрении, определение прогноза заболевания, а также уровня социальной адаптации данной группы пациентов. Особое внимание уделяется значимости выделенных клинических вариантов резистентной шизофрении (параноидный, кататонический, гебефренический) для выбора персонализированных стратегий лечения, включая комбинированную терапию с применением ТМС. Также отмечается, что обнаруженная ассоциация полиморфизма rs6265 гена BDNF с риском развития резистентности открывает новые перспективы для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания, что может быть использовано в клинической практике.

Таким образом, диссертационная работа Кайдан М.А. является актуальной квалификационной работой, обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью, выполнена на высоком научно-методологическом уровне, что полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции постановления Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 года №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, имеются необходимые ссылки на источники заимствования материалов и отдельных результатов, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что область их научно-исследовательских интересов соответствует специальности 3.1.17 «Психиатрия и наркология» (медицинские науки), они являются ведущими специалистами в области изучения резистентной шизофрении, имеют печатные работы по схожей с диссертацией тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана оригинальная клиническая дифференциация резистентной шизофрении, основанная на психопатологических характеристиках и данных психометрического анализа (PANSS, BFCRS);

предложены новые научные положения о клинических особенностях резистентной шизофрении;

доказана перспективность использования предложенной дифференциации при определении прогноза заболевания: параноидный вариант характеризуется хроническим бредообразованием, связанным с

дезорганизацией мышления, что усугубляет резистентность, кататонический вариант ассоциирован с ранними моторными нарушениями и персистирующей субступорозной симптоматикой, определяющей неблагоприятный прогноз, гебефренический вариант отличается наиболее тяжелым течением из-за грубого эмоционально-волевого дефекта, антисоциального поведения и низкой комплаентности, что требует особых стратегий терапии;

введены новые данные о клинико-психопатологических, генетических и терапевтических особенностях резистентной шизофрении, включая: связь перинатальной патологии и моторных нарушений с кататоническим вариантом, роль агрессивного поведения и социальной дезадаптации в прогнозе гебефренического варианта, эффективность ТМС как метода аугментации при резистентных формах.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о клинической неоднородности резистентной шизофрении с выделением трех вариантов (параноидного, кататонического и гебефренического), каждый из которых характеризуется специфическим сочетанием психопатологических симптомов, особенностями течения и ответа на терапию;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной результатов) **использованы** клинико-психопатологический, психометрический, молекулярно-генетический методы исследования, которые показали свою адекватность при решении поставленных задач;

изложены положения диссертационного исследования, раскрывающие клинико-психопатологические особенности шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, приведены результаты молекулярно-генетического метода исследования и проведена оценка

эффективности транскраниальной магнитной стимуляции для преодоления резистентности;

раскрыты закономерности формирования и динамики ключевых психопатологических проявлений резистентной шизофрении, включая: особенности развития и устойчивости позитивных симптомов (бред, галлюцинации, кататонические расстройства), специфику нарастания негативной симптоматики (эмоционально-волевое снижение, социальная дезадаптация), характер нарушений мышления (дезорганизация, паралогичность) и установлены их взаимосвязи с клиническими вариантами заболевания (параноидным, кататоническим, гебефреническим), с показателями социального функционирования и инвалидизации, с эффективностью различных терапевтических подходов (включая ТМС), с генетическими маркерами (полиморфизм rs6265 гена BDNF);

изучены клинические характеристики шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии с установлением её психометрических, психопатологических, молекулярно-генетических особенностей и вариантов динамики у пациентов исследуемой когорты;

проведена модернизация критериев оценки резистентной шизофрении, интегрирующие: психопатологическую дифференциацию (3 клинических варианта), данные генетического тестирования (полиморфизм BDNF), результаты применения ТМС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методы диагностики и комплексной оценки клинико-психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, позволяющие оптимизировать дифференциальную диагностику и систему лечебных мероприятий: поддерживающей терапии и мер реабилитации пациентов с изученными

состояниями (внедрены в лечебную работу в отделениях ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ №5 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ №13 ДЗМ», а также филиалах ГБУЗ «ПКБ №4 ДЗМ» «ПНД №8» и «ПНД №9»);

определены перспективы практического использования разработанной клинической дифференциации, а также предложенного метода терапии при помощи транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентными формами шизофрении;

созданы практические рекомендации, позволяющие улучшить диагностику и качество оказания медицинской помощи пациентам с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, основанные на необходимости учета клинических вариантов резистентной шизофрении;

представлены рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования и методологии его проведения в дальнейших фундаментальных и научно-практических исследованиях, посвященных изучению резистентной шизофрении.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

Теория, представленная автором, построена на анализе работ отечественных и зарубежных ученых в области психиатрии, касающихся изучения резистентной шизофрении (Diniz A. E. et al., 2023; Howes O. D. et al., 2022; Zheng S. et al., 2022; Gannon L. et al., 2023, Luykx J. J. et al., 2023; Fonseca de Freitas D. et al., 2022, Дудина А. Н. и соавт., 2024, Помыткин А. Н. и соавт., 2021), а также распространенности и клинической неоднородности данного состояния (Conley R. R. et al., 1998, Siskind D. et al., 2022, Оленева Е. В., 2010; Голубев С. А., Каледа В. Г., 2020).

Идея базируется на анализе литературных данных и результатов клинических наблюдений автора.

Использованы для сравнения данные, полученные автором, и результаты исследований о резистентных формах шизофрении, а также ее

распространенности и психопатологических характеристиках (Diniz A. E. et al., 2023; Howes O. D. et al., 2022; Zheng S. et al., 2022; Gannon L. et al., 2023, Luykx J. J. et al., 2023; Fonseca de Freitas D. et al., 2022, Дудина А. Н. и соавт., 2024, Помыткин А. Н. и соавт., 2021, Conley R. R. et al., 1998, Siskind D. et al., 2022, Оленева Е. В., 2010; Голубев С. А., Каледа В. Г., 2020)

Установлено качественное и количественное совпадение результатов, полученных автором, с результатами, имеющимися в научной литературе по данной тематике. В случаях, когда такое сравнение являлось обоснованным, в диссертации имеются ссылки на авторов и источники заимствования.

Использованы современные и адекватные поставленным задачам методы сбора, учета и обработки исходной информации (сочетание клинико- психопатологического, психометрического, статистического, молекулярно—генетического методов).

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

Автором лично проведено планирование дизайна исследования, поиск и анализ данных литературы, оценка степени разработанности темы работы, определение критериев включения и невключения больных в исследование, формирование клинической выборки и последующий анализ результатов с обобщением и формулировкой выводов, определением клинико-психопатологических особенностей резистентной шизофрении, проведение и анализ психометрических обследований, статистическая обработка материала. Автором были лично обследованы все включенные в исследование пациенты, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, подготовлены публикации по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было.

